

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-086508

(43)Date of publication of application : 28.03.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/165  
A61K 38/00

(21)Application number : 10-261564

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 16.09.1998

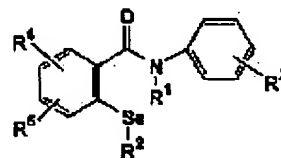
(72)Inventor : TANAKA JUNJI  
MORI KAZUHIKO  
MARU CHIKAKO

## (54) HISTAMINE RELEASE INHIBITOR

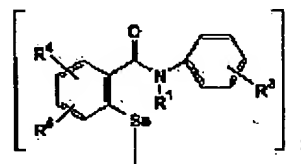
## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a histamine release inhibitor useful as a medicine for preventing and/or treating inflammatory diseases such as atopic dermatitis and allergic rhinitis by adding a specific compound containing selenium as an active ingredient.

SOLUTION: This histamine release inhibitor contains a compound of formula I (R<sup>1</sup> is H or a 1-3C alkyl; R<sup>2</sup> is H, OH or the like; R<sup>3</sup> is H, a halogen or the like; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> are each H, a halogen, a 1-3C alkoxy or the like; selenium may be oxidized) or a compound of formula II, for example, 2-phenyl-1,2- benzisoselenazole-3(2H)-one, or S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-albumin, as an active ingredient. The medicine preferably contains additives for preparations, such as a vehicle, a binder and a disintegrator in addition to the active ingredient. The preparation is preferably administered, for example, at a daily dose of 0.05-5,000 mg as the active ingredient, when orally administered.



I



II

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-86508

(P2000-86508A)

(43) 公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターミナル* (参考)
A 6 1 K 31/165	A E M	A 6 1 K 31/165	A E M 4 C 0 8 4
	A D A		A D A 4 C 2 0 6
38/00	A B F	37/02	A B F

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-261564

(22) 出願日 平成10年9月16日 (1998.9.16)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 田中 淳二

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 森 和彦

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(74) 代理人 100096219

弁理士 今村 正純 (外2名)

最終頁に続く

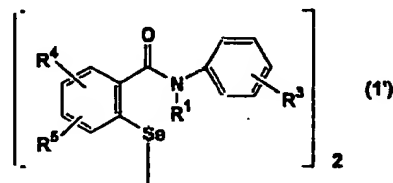
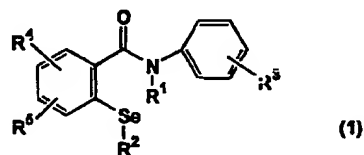
(54) 【発明の名称】 ヒスタミン遊離抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 優れたヒスタミン遊離抑制作用を有し、かつ眠気などの副作用が軽減された医薬を提供する。

【解決手段】 式(1)又は(1') : (R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1~3のアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、水酸基、又は分子中のチオール基を介して結合する有機基などを示し、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~3のアルキル基などを示し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルコキシル基などを示し、セレン原子は酸化されていてもよい。)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含むヒスタミン遊離抑制剤。

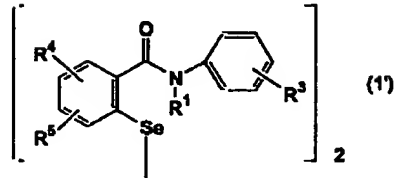
【化1】



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の式(1)又は(1'):

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、水酸基、又は分子中のチオール基を介して結合する有機基を示し、あるいはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれらが一緒になって形成する単結合を意味し、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、又はニトロ基を示し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルコキシル基、若しくはトリフルオロメチル基を示すか、又はR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が一緒になって形成するメチレンジオキシ基を示し、セレン原子は酸化されていてもよい。)で表される化合物若しくは生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含むヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項2】 R<sup>2</sup>が分子中のチオール基を介して結合するペプチド、蛋白、又は糖蛋白である請求項1記載のヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項3】 R<sup>2</sup>が分子中のチオール基を介して結合するアルブミン、グルタチオン基、又はα-アミノ酸基である請求項1又は2記載のヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項4】 2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレンアゾール-3 (2H)-オン若しくは生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む請求項1に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項5】 S-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレン)-アルブミン若しくは生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む請求項1に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎等の炎症性疾患に対する予防及び/又は治療薬として有用なヒスタミン遊離抑制剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】異物の生体への侵入に対する防御機構として免疫機構が重要な働きを担っているものの、時として免疫機構の過剰反応が生体にとって好ましくぬ作用を発現することは良く知られている。特に、抗原等で刺激された肥満細胞からのケミカルメディエータの放出、特にヒスタミンの産生及び遊離が生体にとって有害な作用を発現することも良く知られている。

【0003】クロモグリク酸ナトリウムやベミロラステカリウムをはじめとして、免疫担当細胞からのケミカルメディエータ遊離抑制作用を有する薬剤が、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎等を対象として、その症状改善を目的とした抗アレルギー薬として一般に広く使用されている。しかしながら、これらの薬剤の有効性は低く、また眠気などの副作用を有するために、必ずしも医療満足度を満たしてはならない。従って、既存の薬剤よりもさらに強力な作用を有し、眠気等の副作用のないケミカルメディエータ遊離抑制剤、特にヒスタミン遊離抑制剤の開発が求められている。

## 【0004】

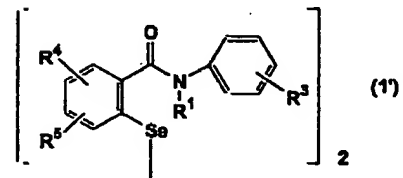
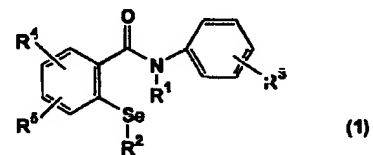
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、優れたヒスタミン遊離抑制作用を有し、かつ眠気などの副作用が軽減ないし排除された医薬を提供することにある。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行ったところ、下記の一般式(1)又は(1')で表される化合物が優れたヒスタミン遊離抑制作用を有しており、かつ毒性及び副作用の少ない臨床適用可能な化合物であることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

【0006】すなわち本発明は、下記の式(1)又は式(1'):

## 【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、水酸基、又は分子中のチオール基を介して結合する有機基を示し、あるいはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれらが一緒になって形成する単結合を意味し、

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、又はニトロ基を示し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルコキシル基、若しくはトリフルオロメチル基を示すか、又はR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が一緒になって形成するメチレンジオキシ基を示し、セレン原子は酸化されていてもよい。)で表される化合物若しくは生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含むヒスタミン遊離抑制剤を提供するものである。

【0007】本発明の好ましい態様によれば、R<sup>2</sup>が分子中のチオール基を介して結合するペプチド、蛋白、又は糖蛋白である上記ヒスタミン遊離抑制剤；R<sup>2</sup>が分子中のチオール基を介して結合するアルブミン、グルタチオン基、又はα-アミノ酸基である上記ヒスタミン遊離抑制剤；2-フェニルー1，2-ベンズイソセレンゾール-3(2H)-オン若しくは生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む上記ヒスタミン遊離抑制剤；S-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-アルブミン若しくは生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む上記ヒスタミン遊離抑制剤が提供される。

【0008】別の観点からは、本発明により、ヒスタミンの遊離過多が関与する疾患の予防及び/又は治療方法であって、上記の式(1)又は式(1')で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の予防及び/又は治療有効量を患者に投与する工程を含む方法；ヒスタミン遊離が関与する疾患がアレルギー疾患、好ましくはアレルギー性鼻炎又はアトピー性皮膚炎である上記方法；並びに、上記ヒスタミン遊離抑制剤の製造のための上記の式(1)又は式(1')で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の使用が提供される。

【0009】

【発明の実施の形態】上記式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を示す。本明細書において、アルキル基又はアルキル部分を含む置換基(例えばアルコキシル基)のアルキル部分は、直鎖又は分子鎖のいずれでもよい。炭素数1～3のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、又はイソプロピル基のいずれを用いてもよい。R<sup>1</sup>としては水素原子が好ましい。R<sup>2</sup>は水素原子、水酸基、又は分子中のチオール基を介して結合する有機基を示す。分子中のチオール基を介して結合する有機基の種類は特に限定されないが、有機基として、例えば、チオール基を有する蛋白又はペプチド化合物を用いることができる。蛋白又はペプチド化合物としては、生理的に許容されるものであればその種類は限定されないが、例えば、アルブミン、グロブリン等の血清中の蛋白を用いることが好ましい。血清

中の蛋白のうちアルブミンがより好ましく、ヒトアルブミンが特に好ましい。

【0010】R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれらが一緒になって形成する単結合を意味する場合がある。この場合には、R<sup>1</sup>が結合する窒素原子とセレン原子とを含む5員環が形成される。R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、又はニトロ基を示す。本明細書においてハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルコキシル基、若しくはトリフルオロメチル基を示すか、又はR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が一緒になって形成するメチレンジオキシ基を示す。炭素数1～4のアルコキシル基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、又はtert-ブトキシ基のいずれを用いてもよい。分子中のセレン原子は酸化されていてもよい。

【0011】本発明の医薬の有効成分としては、上記式(1)又は式(1')で表される化合物の生理学的に許容される塩を用いてもよい。生理学的に許容される塩は当業者に適宜選択可能である。また、遊離形態の化合物又は生理学的に許容される塩の水和物を用いることもできる。なお、上記式(1)又は(1')で表される化合物は1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、光学異性体、ジアステレオ異性体などの立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などを本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。

【0012】本発明の医薬に好適に用いられる有効成分として、例えば、2-フェニルー1，2-ベンズイソセレンゾール-3(2H)-オン(以下、この化合物を「化合物A」と呼ぶ場合がある)、又はS-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-アルブミン(以下、この化合物を「化合物B」と呼ぶ場合がある)を挙げることができ、化合物Bが特に好ましい。これらの化合物の生理学的に許容される塩又は水和物も本発明の医薬の有効成分として好ましい。化合物Aの製造方法は、特公平2-38591号公報に開示されており、化合物Bの製造方法は特開平7-233056号公報に開示されている。従って、これらの製造方法を参照することにより、当業者は上記式(1)又は式(1')に包含される任意の化合物を容易に製造することが可能である。

【0013】本発明の医薬としては、上記式(1)又は式(1')で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物からなる群から選ばれる物質をそのまま用いてもよいが、一般的には、有効成分である上記物質と製剤用添加物とを含む医薬組成物を製造して投与することが望ましい。製剤用添加物として

は、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、溶解剤等を用いることができ、2種以上の製剤用添加物を組み合わせて用いることもできる。医薬組成物の形態は特に限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などの経口投与用組成物、注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、クリーム剤、軟膏剤、点鼻剤、点眼剤、点耳剤、貼付剤などの非経口投与用組成物を挙げることができる。これらの医薬組成物は当業界で汎用する方法により製造することが可能である。

【0014】製剤の具体例を以下に示すが、本発明の医薬の形態は下記の実施例に限定されることはない。

【錠剤】

化合物A	50mg
カルボキシメチルセルロース	25mg
でんぷん	5mg
結晶セルロース	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
計	122mg

【0015】本発明の医薬の投与量は、適用すべき疾患の種類、患者の年齢や体重、疾患の重篤度などの条件に応じて、適宜選択することが可能である。例えば、経口投与の場合 成人一日あたり0.05~5,000mg（有効成分量として）の範囲である。化合物Aを有効成分として含む医薬を用いる場合には、その投与量は、経口投与の場合、成人一日あたり100~2,000mg（有効成分量として）であり、好ましくは、200~1,000mgの範囲である。もっとも、上記の投与量は上記の条件に応じて適宜増減することができる。

【0016】【毒性】マウス及びラットにおける化合物AのLD<sub>50</sub>値を求めたところ、マウスにおけるLD<sub>50</sub>値は経口投与で6,810 mg/kg以上、腹腔内投与では、740 mg/kgであった。また、ラットにおいて得られたLD<sub>50</sub>値は高用量であり、安全性の高い化合物であるという結果を示した。8週齢のWistar系雄性ラット4匹に化合物B（1g/kg/3ml）の生理食塩水溶液を静脈内に投与しその後24時間まで観察した。全例特記すべき副作用と思われる症状は認められず24時間後まで全例生存したLD<sub>50</sub>値は1g/kg以上であり、安全性の-highことが確認された。また、マウス又はラットに高用量を投与したときの所見としても、副作用として問題となるような症状は認められていない。本発明の医薬は、健康成人に対するヒト臨床試験においても、抗ヒスタミン剤で通常観察される「眠気」等の副作用は認められていない（柴田久雄等、DR-3305（エブセレン）第I相臨床試験、臨床医薬、13(18):4635-4661,1997）。

【0017】本発明の医薬は肥満細胞からのヒスタミンの生成、放出に対する試験管内実験において顕著な阻害活性を示すことが確認されており、その阻害活性は、ベミロラストカリウムやクロモグリク酸ナトリウムの阻害活性よりも強い。従って 本発明の医薬は、肥満細胞に

おけるヒスタミン遊離が関与する種々の疾患の予防及び／又は治療に用いることができる。ヒスタミン遊離が関与する疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒、尋常性乾癬等をあげることができるが、本発明の医薬の適用症はこれらに限定されることはない。

【0018】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。以下の実施例においては本発明の医薬の有効成分として化合物Aを用いた。

実施例1：ラット腹腔マスト細胞からのケミカルメディエーター遊離抑制作用

(1) サンプルの調製方法

化合物Aを10mMの濃度でDMSOに溶解した後、タイロード液（124 mM NaCl、4 mM KCl、10 mM NaHCO<sub>3</sub>、0.64 mM aH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1.6 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、5.5 mM glucose、10 mM HEPES、0.05% gelatin；pH=7.4）で希釈して用いた。ベミロラストカリウム(TBX)は10mMの濃度で注射用蒸留水に溶解した後、タイロード液で希釈して用いた。クロモグリク酸ナトリウム(DSG)は、タイロード液で溶解し用いた。

【0019】(2) 実験方法

1) ラット腹腔細胞の分離および調製

SD系ラット（日本エスエルシー）（雄性、7-14週齢、250-404 g）の腹腔にヘパリン加（5U/mL）タイロード液を20mL注入した 腹部を90秒間マッサージした後、腹腔内液を採取し、実験に供した

2) 細胞の感作

抗原抗体反応によるヒスタミン遊離反応の場合、rat anti-DNP IgE抗体（Zymed社）30 μg/mL存在下で上記の腹腔細胞を37℃で60-90分間反応させることにより細胞を感作した。感作終了後、細胞を洗浄し、1-2×10<sup>6</sup> cells/mLの濃度になるようにタイロード液に浮遊させた。なお、カルシウムイオノフォアA23187およびコンパウンド48/80によるメディエーター遊離反応に関しては、回収した腹腔細胞を直接用いた。

【0020】3) ヒスタミン遊離反応に対する被験物質の作用の検討

a) 抗原（DNP-HSA）刺激によるヒスタミン遊離作用に対する作用

上記2)で得られた細胞浮遊液（1-2×10<sup>6</sup> cells/mL；phosphatidyl serine 20 μg/mL加）400 μLに被験物質50 μLを加え37℃でインキュベートした。被験物質の添加直後あるいは添加15分後に抗原（DNP-HSA 100 ng/mL）50 μLを添加し、さらに37℃で30分間反応させた。冷却して反応を終了させ、4℃、450×gで5分間遠心して上清を回収した。全ヒスタミン含量は、上記と同様の方法で調製した細胞浮遊液を100℃で10分間煮沸し、細胞を破壊

することにより求めた。

【0021】b)カルシウムイオノフォアA23187あるいはコンパウンド48/80によるヒスタミン遊離作用に対する作用

上記1)で得られた細胞浮遊液 ( $1-2 \times 10^6$  cells/mL) 400  $\mu$ Lに被験物質50  $\mu$ Lを加え37℃で15分間インキュベートした。15分後に刺激剤〔カルシウムイオノフォアA23187 (1  $\mu$ M)あるいはコンパウンド48/80 (10  $\mu$ g/mL)〕50  $\mu$ Lを添加し、さらに37℃で30分間反応させた。冷却して反応を終了させ、4℃、450×gで5分間遠心し、上清を回収した。全ヒスタミン含量は、上記と同様の方法で調製した細胞浮遊液を、100℃で10分間煮沸し、細胞を

破壊することにより求めた。なお、上記a)及びb)において、上清中のヒスタミンの測定は市販のELISAキット (CIN社)を用いて行った。

【0022】(3)統計学的解析方法

ヒスタミン遊離反応は、全ヒスタミン含量に対する遊離率を算出した後、対照群(刺激剤単独群)に対する抑制率で表記した。得られたデータに関して平均値および標準偏差を算出し、対照群との間でダンネット (Dunnett) の多重比較を行った。

【0023】

【表1】

抗原刺激 (DNP-HSA 100 ng/mL)によるヒスタミン遊離に対する化合物Aの作用

被験物質	濃度 ( $\mu$ M)	% of Control	
		前処置時間 (分)	
		0	15
化合物A	0.1	98.3 $\pm$ 15.8 <sup>a)</sup>	88.4 $\pm$ 5.4
	0.3	68.2 $\pm$ 12.3	64.1 $\pm$ 3.4 <sup>***</sup>
	1	54.5 $\pm$ 7.1 <sup>***</sup>	29.0 $\pm$ 8.6 <sup>***</sup>
	3	22.8 $\pm$ 7.1 <sup>***</sup>	3.3 $\pm$ 2.3 <sup>***</sup>
TBX <sup>b)</sup>	0.01	82.8 $\pm$ 14.0	88.6 $\pm$ 7.6
	0.1	46.3 $\pm$ 8.6 <sup>***</sup>	93.0 $\pm$ 9.2
	1	25.8 $\pm$ 8.8 <sup>***</sup>	69.0 $\pm$ 12.0
DSCG <sup>c)</sup>	1	78.6 $\pm$ 7.6 <sup>*</sup>	94.9 $\pm$ 7.3
	10	57.3 $\pm$ 6.3 <sup>***</sup>	91.7 $\pm$ 4.9
	100	32.0 $\pm$ 6.5 <sup>***</sup>	89.2 $\pm$ 6.3

<sup>a)</sup> 平均値と標準誤差 (n=4-6)

<sup>b)</sup> TBX: ペミロラストカリウム

<sup>c)</sup> DSCG: ジソディウムクロモグリケート

対照群のヒスタミン遊離率: 37.4 $\pm$ 4.9% (0分)、59.1 $\pm$ 4.8% (15分)

\* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01, \*\*\* $p$ <0.001: ダンネットの多重比較検定による

【0024】

【表2】

カルシウムイオノフォアA23187 (1  $\mu$ M)及びコンパウンド48/80 (10  $\mu$ g/mL)によるヒスタミン遊離に対する化合物Aの作用

被験物質	濃度 ( $\mu$ M)	% of Control	
		A23187 (1 $\mu$ M)	コンパウンド 48/80 (10 $\mu$ g/mL)
化合物A	0.1	94.8 $\pm$ 3.5 <sup>a)</sup>	107.0 $\pm$ 3.2
	0.3	97.4 $\pm$ 5.4	91.3 $\pm$ 6.8
	1	79.8 $\pm$ 2.3 <sup>***</sup>	68.0 $\pm$ 6.3 <sup>***</sup>
	3	43.0 $\pm$ 2.8 <sup>***</sup>	29.1 $\pm$ 5.8 <sup>***</sup>
TBX <sup>b)</sup>	0.01	103.8 $\pm$ 6.8	92.6 $\pm$ 4.4
	0.1	96.2 $\pm$ 9.3	95.6 $\pm$ 7.3
	1	103.3 $\pm$ 11.2	99.0 $\pm$ 4.4
DSCG <sup>c)</sup>	1	101.3 $\pm$ 4.3	92.8 $\pm$ 6.2
	10	95.7 $\pm$ 14.7	92.9 $\pm$ 5.5
	100	109.2 $\pm$ 7.3	87.6 $\pm$ 4.4

<sup>a)</sup> 平均値と標準誤差 (n=4-6)

<sup>b)</sup> TBX: ペミロラストカリウム

<sup>c)</sup> DSCG: ジソディウムクロモグリケート

対照群のヒスタミン遊離率: 83.7 $\pm$ 2.9% (A23187)、78.3 $\pm$ 3.5% (48/80)

\*\*\* $p$ <0.001: ダンネットの多重比較検定による。

【0025】

【発明の効果】本発明の医薬は強力なヒスタミン遊離抑

制作用を有しており、副作用が軽減されているので、安全域の広い医薬としてヒスタミン遊離が関与する疾患の

予防及び／又は治療に用いることができる。

---

フロントページの続き

(72)発明者 丸 ちか子  
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第  
一製薬株式会社東京研究開発センター内

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA03 DC31 DC50 NA14  
ZA341 ZA891 ZB131 ZB132  
ZC131 ZC132  
4C206 AA01 AA02 JA80 MA01 MA04  
ZA34 ZA89 ZB13 ZC13